Medicina Intensiva 46S1 (2022):1-13

medicina *intensiva*

www.medintensiva.org

RESUCITACIÓN DEL PACIENTE CON SEPSIS Y *SHOCK* SÉPTICO

Fisiopatología del *shock* séptico

Luis Chiscano-Camón[a,b,c], Erika Plata-Menchaca[a,b], Juan Carlos Ruiz-Rodríguez[a,b,c] y Ricard Ferrer[a,b,c,*]

[a]*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España*

[b]*Grupo de Investigación Sepsis Organ Dysfunction and Resuscitation (SODIR), Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*

[c]*Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España*

PALABRAS CLAVE
Sepsis;
Shock séptico;
Respuesta inflamatoria;
Citocina;
Endotelio;
Endotoxina;
Microcirculación

Resumen La sepsis y el *shock* séptico son el resultado de una respuesta inadecuada del huésped a una infección, lo que produce disfunción orgánica. La progresión de esta afección se manifiesta por la aparición de estadios clínicos sucesivos, derivados de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios que conducen a la disfunción orgánica. Hay gran cantidad de evidencia sobre el papel de la endotoxina en la patogénesis de la sepsis y el papel fundamental que tiene en el inicio de la respuesta inflamatoria en la sepsis causada por microorganismos Gram-negativos. La activación de la cascada de coagulación en los pacientes con sepsis es parte de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped a la infección. El endotelio es el blanco principal en la sepsis, el cual es metabólicamente activo y puede responder a diversos estímulos fisiológicos y patológicos (activación endotelial). Adaptar los tratamientos a pacientes específicos es una estrategia obligada y personalizada para centrarse en la coherencia hemodinámica. La investigación futura debe responder a si las estrategias dirigidas a reclutar microcirculación pueden mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Sepsis;
Septic shock;
Inflammatory response;
Cytokine;
Endothelium;
Endotoxin;
Microcirculation

Pathophysiology of septic shock

Abstract Sepsis and septic shock result from an inadequate host response to an infection, which causes organ dysfunction. The progression of this condition is manifested by the occurrence of successive clinical stages, resulting from the systemic inflammatory response secondary to the activation of different inflammatory mediators, leading to organ dysfunction. There is a high burden of evidence on the role of endotoxin in the pathogenesis of sepsis and its crucial role in triggering the inflammatory response in sepsis caused by gram-negative bacteria. The coagulation cascade activation in sepsis patients is part of the host's adaptive immune response to infection. The endothelium is the main target in sepsis, which is metabolically active and can

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: r.ferrer@vhebron.net (R. Ferrer).

https://doi.org/ 10.1016/j.medin.2022.03.017

0210-5691/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

SHOUT
SHARE
IT

respond to various physiological and pathological stimuli. Adapting treatments to specific patients will be a mandatory and personalized strategy to focus on "hemodynamic coherence". Future research should answer whether strategies to recruit microcirculation can improve clinical outcomes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La sepsis y el *shock* séptico son el resultado de la respuesta inadecuada del huésped a una infección que ocasiona disfunción de uno o más órganos[1]. La respuesta inflamatoria en la mayoría de los individuos es adaptativa y contribuye a controlar la infección. Sin embargo, en la sepsis se produce un desequilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios. La progresión de esta condición se caracteriza por la aparición sucesiva de estadios clínicos que son el resultado de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios que conducen a disfunción orgánica[2] (figura 1). Esto incluye diferentes procesos fisiológicos, como la activación de diferentes líneas celulares (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, plaquetas), la producción local y sistémica de citocinas, la estimulación de la cascada de proteínas plasmáticas (como el sistema del complemento), la activación de las vías de coagulación intrínseca (sistema de contacto) y extrínseca y el sistema fibrinolítico, la producción de mediadores lipídicos y la activación de la vía del óxido nítrico (NO), la producción de radicales libres, la estimulación de los linfocitos B y T y sus productos y fenómenos de proteolisis[3], entre otros[4].

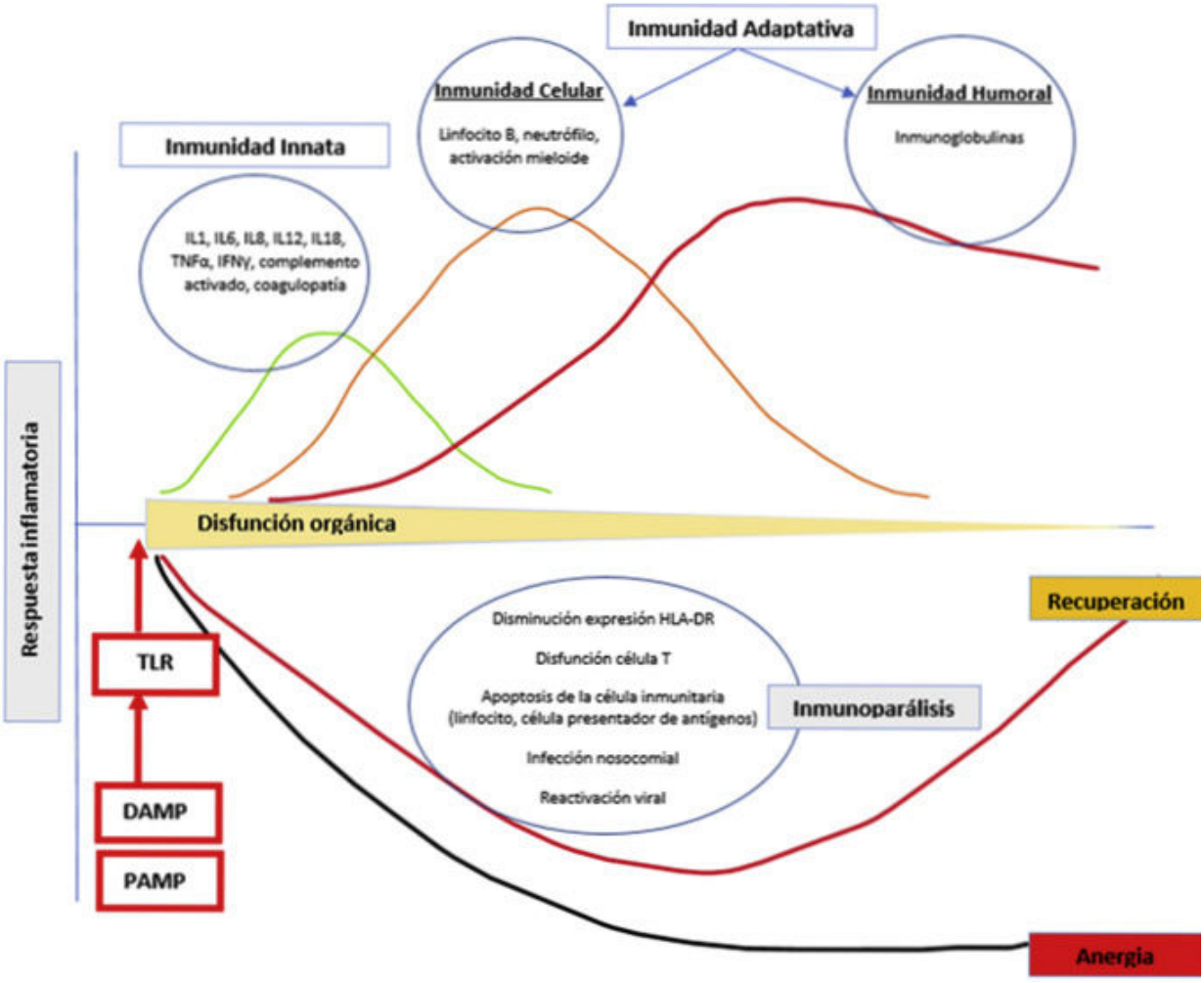

Figura 1 Evolución de la sepsis. Con la interacción de PAMP y DAMP con la célula presentadora de antígenos, se inicia la cascada inflamatoria de la inmunidad innata y adaptativa. La inflamación causa daño tisular y secundariamente disfunción orgánica. En algunos pacientes se genera un estado de inmunoparálisis caracterizado por la aparición de infecciones nosocomiales y oportunistas y reactivaciones virales debido a la apoptosis del tejido inmunitario y la incapacidad relativa de las células T. DAMP: *damage-associated molecular patterns;* PAMP: *pathogen-derived molecular patterns;* TLR: *toll-like receptor.*

Alteraciones celulares y moleculares en la sepsis y el *shock* séptico

La respuesta inflamatoria frente a una infección se inicia mediante el reconocimiento de moléculas derivadas del patógeno (*pathogen-derived molecular patterns* [PAMPS]) y derivadas del huésped (*damage-associated molecular patterns* [DAMP]). El reconocimiento de estas moléculas por receptores específicos (*toll-like receptors* [TLR]) en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) inicia la cascada de transcripción de sustancias que producen inflamación, aumento del metabolismo celular y activación de la inmunidad adaptativa[5]. Funcionan como CPA las células del sistema monocito-macrófago, las células dendríticas, los linfocitos B y cualquier célula del organismo que exprese en su membrana determinantes antigénicos relacionados con proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad. Cuando la inflamación es excesiva, causa daño tisular y secundariamente disfunción orgánica. Asimismo, en algunos pacientes la inflamación excesiva se acompaña posteriormente de un estado de inmunoparálisis caracterizado por la aparición de infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas y reactivaciones virales debido a la apoptosis del tejido inmunitario e incapacidad relativa de las células T[6,7]. La respuesta inmunológica disminuida frente a determinadas infecciones[8] se debe a fenómenos como la metilación del ADN en los monocitos.

Uno de los inductores de la sepsis mejor conocidos es la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gramnegativas[9]. Hay múltiples pruebas de la implicación de la endotoxina en la patogénesis de la sepsis. La administración de LPS a animales de experimentación e individuos sanos reproduce la mayor parte de las alteraciones hemodinámicas derivadas del *shock* séptico y la disfunción multiorgánica. En el sistema cardiovascular, incrementa la frecuencia cardiaca y el índice cardiaco y disminuye las resistencias vasculares sistémicas, lo que produce hipotensión. En la microvasculatura, activa la coagulación, la hemostasia primaria, el complemento y el sistema fibrinolítico. El LPS actúa en el endotelio vascular inhibiendo la acción de anticoagulantes endógenos, induciendo la síntesis de radicales libres e incrementando la síntesis de NO.

Además, la endotoxina activa los macrófagos induciendo la síntesis de citocinas y los neutrófilos causando lesión endotelial mediante la producción de aniones superóxido y enzimas proteolíticas[10]. El sistema del monocito-macrófago es la principal diana de la acción del LPS. El suero humano y las membranas celulares contienen proteínas y receptores que se unen de forma específica al LPS para regular la compleja respuesta inmunológica del huésped a esta toxina bacteriana. Además, se han caracterizado factores solubles que se unen a la endotoxina y modulan sus efectos biológicos, como la proteína de unión al LPS (*LPS-binding protein* [LBP]) y la proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (*bactericidal permeability increasing protein* [BPI]). El CD14, receptor del LPS, tiene el papel de transferir la señal del LPS vía TLR-4. También tiene interés y aplicabilidad la presepsina, o segmento N-terminal del CD14, que se utiliza como biomarcador de la sepsis[11,12]. Asimismo, durante la hemoadsorción de endotoxina en los pacientes con sepsis[13], se han descrito extensos cambios en la modulación de la respuesta inflamatoria.

La unión de PAMP y DAMP a las CPA induce una activación celular que lleva a la translocación nuclear del factor NF-kB en las células B activadas y, en consecuencia, la expresión de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 1, IL-2, IL-18), factor de necrosis tumoral alfa [TNFα] e interferón [IFN]). De forma secundaria, se produce la activación de otras citocinas (IFNy, IL-6, IL-8), del sistema de complemento y de la cascada de coagulación, así como la regulación a la baja de los componentes del sistema inmunitario adaptativo[14]. En la tabla 1 se mencionan los efectos de los principales mediadores inflamatorios en la sepsis.

Los neutrófilos, además, se liberan en sus formas inmaduras desde la medula ósea. Al activarse por los mediadores, presentan capacidad fagocítica reducida[15,16]. Los neutrófilos activados formarán redes extracelulares en el tejido infla-

Tabla 1 Principales mediadores inflamatorios en la sepsis

Elemento	Carácter	Lugar de síntesis	Acciones más importantes
IL-1	Proinflamatoria	Células mononucleares	Pirógeno, inductor de síntesis de IL-1, IL-6 y TNF. Factor quimiotáctico de neutrófilos, monocitos y linfocitos. Inductor de mediadores lipídicos, estimula síntesis de NO
IL-2	Antiinflamatoria	Linfocitos T colaboradores	Factor de crecimiento de células T induce la proliferación de todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos T y células tipo B activas. Estimula la síntesis de interferón gamma e induce liberación de IL-1, TNFα y ß
IL-4	Antiinflamatoria	Linfocitos T colaboradores, mastocitos y basófilos	Actúa en el macrófago bloqueando la síntesis de citocinas, tiene actividad citotóxica e inhibe la producción de NO
IL-6	Proinflamatoria y antiinflamatoria	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Pirógeno, inductor de síntesis de inmunoglobulinas, diferenciación de linfocitos B, activación de linfocitos T y modulación de hematopoyesis. Se encarga de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado
IL-8	Proinflamatoria	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Factor quimiotáctico y activador de neutrófilos. Regula la producción de proteínas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos que inducen la amplificación de la lesión inflamatoria local y lesión tisular

Tabla 1 Principales mediadores inflamatorios en la sepsis *(cont.)*

IL-10	Antiinflamatoria	Linfocitos T, linfocitos B, monocitos y macrófagos	Inhibe la síntesis de citocinas, radicales libres y NO, la expresión de MHC clase II, la proliferación de linfocitos T colaboradores y la actividad procoagulante del factor tisular. Estimula los linfocitos B, el desarrollo de células T citotóxicas y la producción de linfocitos y mastocitos
IL-11	Antiinflamatoria	Células del estroma de médula ósea	Factor de crecimiento hematopoyético. Inmunomodulación inhibiendo el NF-κB y la síntesis de IL-1, IL-2, interferón y TNF
IL-12	Proinflamatoria	Monocitos, macrófagos y linfocitos B	Activación de linfocitos TH2, estimula la producción y citotoxicidad de los linfocitos T citotóxicos y células *natural killer*. Estimula la producción de interferón gamma
IL-13	Antiinflamatoria	Linfocitos TH2 y TH1 y linfocitos T citotóxicos CD 8+	Regulación de la función de monocitos y linfocitos B. Modula la producción de IL-1, IL-8, TNF, proteína inflamatoria del macrófago tipo 1. Interviene en la expresión de moléculas de superficie en monocitos y macrófagos (integrinas, Ag MHC clase II, receptor CD4 y FCY) e inhibe NF-κB
IL-15	Proinflamatoria	Células mononucleares, células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales	Estimula la proliferación de linfocitos T y células mononucleares, induce la generación de células citolíticas e inhibe la apoptosis
IL-18	Proinflamatoria	Macrófagos, monocitos, linfocitos T y B y células de Kupffer	Estimula la producción de interferón gamma, activa linfocitos TH1 estimulando la producción y la citotoxicidad de células T citotóxicas y células *natural killer*
TNFα	Proinflamatoria	Macrófagos, monocitos, linfocitos B y células NT, células endoteliales, miocitos y astrocitos	Produce fiebre, anorexia y pérdida de peso. Apoptosis, citotoxicidad celular inespecífica, estimula la respuesta proliferativa de los linfocitos T, modula las respuestas de los linfocitos T y B, aumenta la síntesis de moléculas de adhesión facilitando la adherencia de los linfocitos a las células endoteliales, aumenta la fagocitosis y la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y su migración fuera de los vasos, aumenta la agregación plaquetaria, la coagulación por medio del aumento de la síntesis y liberación del factor tisular, aumenta la fibrinolisis mediante el aumento de la síntesis de tPA, estimula la síntesis de IL-1, IL-2 e IL-6, ACTH y prostaglandinas. Aumenta la glucogenolisis. Estimula la angiogénesis, la liberación de colagenasas y la multiplicación de fibroblastos
TNFß	Proinflamatoria	Linfocitos T citotóxicos activados CD8, linfocitos Th 1 CD4, linfocitos B y astrocitos	Causa citolisis, apoptosis, necrosis de células tumorales. Induce la expresión de Ag de histocompatibilidad clase I sobre la membrana de células epiteliales y de moléculas de adhesión sobre la membrana de linfocitos, factor estimulador del crecimiento de linfocitos B activados, activación de PMN y de osteoclastos, actividad antiviral
Adrenomedulina	Hormona péptida de efecto vasodilatador	Codificada por el gen *ADM*. El ADM es un péptido que se encuentra en todos los tejidos y en la circulación sistémica	Identificada inicialmente como un vasodilatador, otros efectos del ADM son la estimulación del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y el aumento de la tolerancia de las células al estrés oxidativo y el daño hipóxico
Bradicinina	Vasodilatador	La actividad del sistema calicreína-cinina produce bradicinina por desdoblamiento proteolítico de su precursor cininógeno, cininógeno de elevado peso molecular (CEPM), mediante la enzima de la cininogenasa	La bradicinina causa vasodilatación por medio de la secreción de prostaciclinas, óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. La bradicinina es un potente vasodilatador dependiente del endotelio que provoca la contracción del músculo liso no vascular, aumenta la permeabilidad vascular y también está relacionado con el mecanismo del dolor. En ciertos aspectos actúa de manera similar a la histamina y, al igual que esta, se secreta en las vénulas y no en las arteriolas

Tabla 1 Principales mediadores inflamatorios en la sepsis *(cont.)*

Óxido nítrico	Vasodilatador, coagulopatía	Endotelio vascular. Se sintetiza a partir del nitrógeno de la guanidina terminal del aminoácido L-arginina, por la acción de una NO sintetasa (NOs), produciendo NO y L-citrulina	El NO, al inhibir la adhesión plaquetaria al endotelio vascular dañado, contribuye a evitar el paso inicial que lleva a la activación y, con ello, la agregación o liberación plaquetaria. Una producción excesiva de NO causa la relajación de las arterias y una presión sanguínea excesivamente baja
Prostaglandinas	Diverso en función de tipos de prostaglandinas prostaciclina I_2 (PGI_2), prostaglandina E_2 (PGE_2) y prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)	Se sintetizan a partir de los ácidos grasos esenciales por la acción de diferentes enzimas como ciclooxigenasas, lipooxigenasas, el citocromo P-450, peroxidasas, etc.	Las prostaglandinas tienen efecto en la resistencia vascular cortical renal, produce un aumento del flujo sanguíneo cortical renal, el consiguiente aumento del volumen intracelular y disminución de la resistencia periférica. De esta manera, junto con la hormona ADH y la aldosterona, regulan vía hormonal la presión arterial. Intervienen en la respuesta inflamatoria: vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los tejidos que facilita el paso de los leucocitos, antiagregante plaquetario, estímulo de las terminaciones nerviosas del dolor, etc.
Endotoxina o lipopolisacárido (LPS)	Proinflamatorio	Diversos componentes de la pared de las bacterias Gram-positivas (peptidoglucanos, muramil-dipépticos, ácido lipoteicoico), exotoxinas (exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*, TSST-1 del síndrome de *shock* tóxico estafilocócico, toxina eritrogénica del estreptococo grupo A), y antígenos rickettsiales, víricos y fúngicos (lipoarabinomanano) pueden desencadenar la respuesta inflamatoria	El inductor de la respuesta inflamatoria mejor conocido es la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram-negativas. La administración de LPS en experimentación animal e individuos sanos reproduce la mayor parte de las alteraciones hemodinámicas del *shock* séptico y la disfunción multiorgánica. En el sistema cardiovascular, incrementa la frecuencia cardiaca y el índice cardiaco y disminuye las resistencias vasculares sistémicas hasta la hipotensión. A nivel microvascular, la endotoxina activa la coagulación y los sistemas de contacto, del complemento y fibrinolítico. Actúa en el endotelio inhibiendo la acción de anticoagulantes endógenos, produciendo radicales libres e incrementando la producción de NO. Además, activa los macrófagos induciendo la síntesis de citocinas y los neutrófilos causando lesión endotelial mediante la producción de aniones superóxido y enzimas proteolíticas

mado[17], que inmovilizan al patógeno y estimulan otras sustancias inflamatorias. Estos procesos conllevan la activación de la cascada de la coagulación[18] (figura 2). De hecho, los pacientes sépticos con una evolución clínica desfavorable presentan un aumento de las redes de neutrófilo tisular[19].

El sistema del complemento también está implicado en la fisiopatología de la sepsis. Tanto la fracción 5a (C5a) como su receptor (C5aR) son actores relevantes. Tras la unión con los neutrófilos, este elemento del sistema de complemento penetra en la célula, donde PAMP y DAMP inducen la red neutrofílica que genera daño oxidativo y coagulopatía caracterizada por un estado protrombótico y bloqueo fibrinolítico[20]. Una activación excesiva de C5a causa apoptosis de los linfocitos y disfunción de los neutrófilos[21].

Existe una heterogeneidad o variabilidad interindividual considerable en la respuesta inflamatoria descrita, que se modula por varios factores, como la hipogammaglobulinemia[22], lo que motiva dificultades en el diagnóstico y el tratamiento[23]. Bermejo-Martin et al. han descrito hasta 10 inmunofenotipos distintos asociados con la inmunosupresión y el desequilibrio inmunológico en la sepsis. Los fenotipos que describen son las alteraciones cuantitativas y cualitativas en las CPA, los linfocitos B y T, las células NK y los neutrófilos. También describen alteraciones en la proporción de las células T reguladoras, el incremento en la expresión de la proteína *programmed cell death protein-1* (PD-1), hipogammaglobulinemia, hipercitocinemia, disfunción del sistema de complemento y el importante papel de las redes extracelulares de neutrófilo en el desarrollo de la infección[24]. Los autores proponen que su estudio conduzca a un tratamiento personalizado. Este último aspecto no se trata en esta revisión.

Endotelio y coagulopatía en la sepsis

La activación de la cascada de la coagulación en el paciente séptico se reconoce como parte de una respuesta inmunitaria adaptativa del huésped a la infección[25]. Sin embargo, la coagulación intravascular diseminada (CID), que puede aparecer en pacientes con sepsis, es el resultado de una activación desmedida y deletérea de la coagulación[26]. Se trata un síndrome adquirido caracterizado por activación de los factores de la coagulación originados a raíz de un daño en el

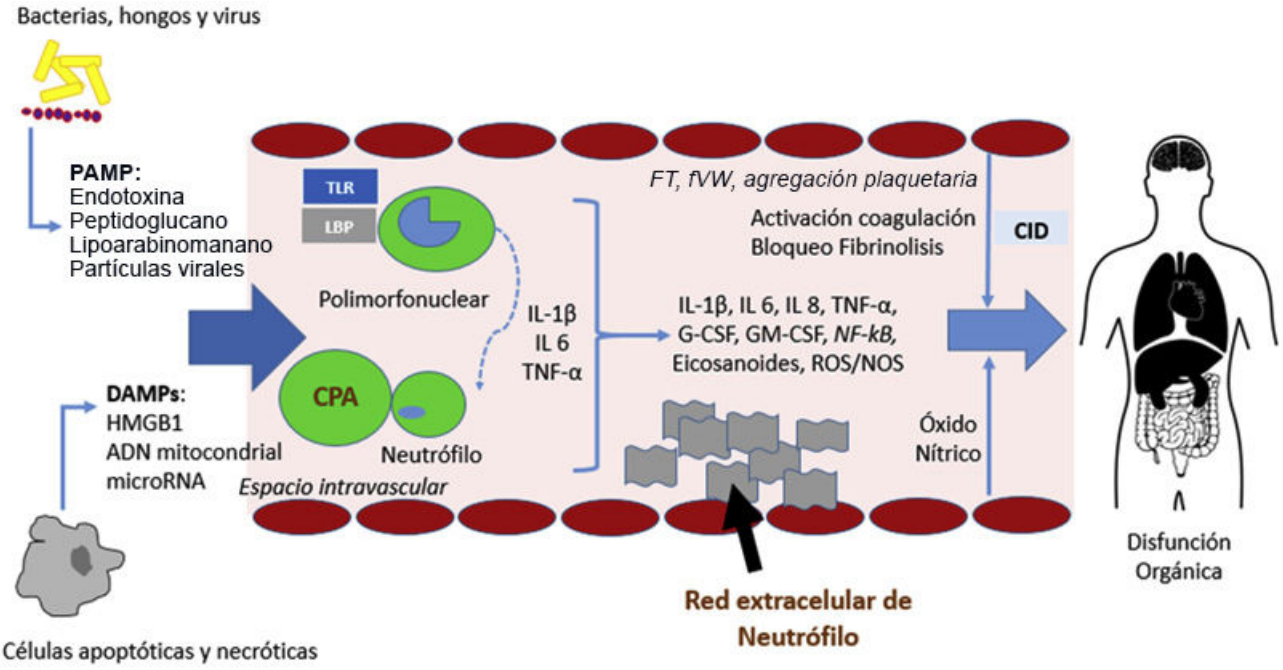

Figura 2 Fisiopatología de la sepsis. La unión de PAMP y DAMP a las CPA induce una activación de elementos inflamatorios que conlleva la producción de citocinas, la activación de neutrófilos, la activación del sistema del complemento y de la cascada de coagulación y causará disfunción orgánica en caso de una respuesta desequilibrada. CID: coagulación intravascular diseminada; CPA: célula presentadora de antígenos; IL: interleucina; DAMPs: *damage-associated molecular patterns;* G-CSF/GM-CSF: factor estimulador de colonias; LPB: *LPS-binding protein;* PAMP: *pathogen-derived molecular patterns;* ROS: especies reactivas de oxígeno, TNF: factor necrosis tumoral; TLR*: toll-like receptors*.

lecho microvascular que puede llegar a causar disfunción orgánica dependiendo de su magnitud[27]. Alcanza una gran variedad de entidades clínicas, con fenómenos hemorrágicos en etapas iniciales[28], alteraciones en las pruebas de coagulación o isquemia distal de las extremidades por fenómenos trombóticos[29]. Son 3 los factores clave que contribuyen en la CID: la activación de la cascada de la coagulación, la agregación plaquetaria y el daño endotelial.

Activación de la cascada de coagulación y bloqueo fibrinolítico

La sepsis se caracteriza por un estado protrombótico junto con bloqueo fibrinolítico, y ambos son los mecanismos fundamentales de la CID. Hay una serie de mediadores inflamatorios que promueven la activación de la trombina en la vía común de la coagulación como parte de la respuesta del huésped a la infección[30]. El factor tisular (FT), por su parte, como activador de la vía extrínseca, se expresa en macrófagos, monocitos y células endoteliales[31]. La acción conjugada de PAMP y DAMP es el factor determinante para el inicio del proceso. Además intervienen otros mediadores humorales, como IL-1, IL-6, TNFα, elastasa, catepsina G y el sistema del complemento, que también son facilitadores del proceso[32]. Incluso las redes extracelulares de neutrófilos activados también están implicadas[33].

No se produce exclusivamente una activación de la cascada de la coagulación, sino de los elementos que la regulan, como el sistema fibrinolítico, que se alteran y entran en disfunción. Se hallan valores elevados del inhibidor tisular de plasminógeno, que producen un viraje a un estado de trombofilia en la CID[34]. De hecho, su concentración plasmática se ha relacionado con disfunción orgánica y mortalidad en la sepsis[35]. También hay una regulación a la baja de los inhibidores de la trombina[36] y el plasminógeno[37] e incremento del inhibidor del activador del plasminógeno, lo que causa un bloqueo fibrinolítico. También se observa reducción de las concentraciones plasmáticas de proteína C, por lo que se ha convertido en factor pronóstico de mortalidad[38].

La inhibición de las proteínas procoagulantes por el endotelio se produce a través de los sistemas anticoagulantes fisiológicos: la vía de la proteína C, el sistema de la antitrombina III y el inhibidor del FT. En la sepsis se produce una disminución de estos inhibidores por consumo, reducción de su síntesis o degradación mediante elastasas. La consecuencia de ello es la aparición de un estado protrombótico caracterizado por una coagulación activada e insuficiencia de los sistemas inhibidores de la coagulación.

Disfunción endotelial

El endotelio es el órgano diana fundamental de la sepsis[39] y se caracteriza por ser metabólicamente activo y tener la capacidad para responder a diversos estímulos fisiológicos y patológicos. Entre sus funciones están el mantenimiento de la hemostasia y la fluidez de la sangre. El endotelio desempeña un papel clave en la regulación de la presión arterial y es fundamental en los mecanismos inflamatorios. Las células endoteliales mantienen un delicado equilibrio del tono vascular, la adhesión de las células sanguíneas y la coagulación. Por diversos mecanismos, el endotelio es capaz de controlar el tono vasomotor, mantener la fluidez de la san-

gre e intervenir en la respuesta inflamatoria. En condiciones fisiológicas, se caracteriza fundamentalmente por sus propiedades antitrombóticas, anticoagulantes, profibrinolíticas y antiagregantes plaquetarias. Como consecuencia de la estimulación de varias citocinas (TNFα, IL-1 y otros mediadores inflamatorios, como el complemento activado), estas propiedades endoteliales se ven profundamente alteradas y se produce una transformación endotelial denominada "activación del endotelio". Esta se caracteriza por una superficie endotelial procoagulante, un bloqueo fibrinolítico mediado por liberación masiva del inhibidor del activador del plasminógeno, la expresión de moléculas de adhesión y la producción de mediadores inflamatorios y agentes vasoactivos[40,41].

Agregación plaquetaria

La trombocitopenia en la sepsis se debe a diversos factores. Fundamentalmente, los mediadores inflamatorios suprimen la producción plaquetaria. Otro mecanismo es el aumento del consumo, debido a que las plaquetas participan en la CID al ser activadas por la trombina, el sistema de complemento y el factor de von Willebrand (FvW)[42].

Alteraciones hemodinámicas macrovasculares y microvasculares en la sepsis y el *shock* séptico

Alteraciones macrocirculatorias en la sepsis

A nivel macrohemodinámico, se ha considerado históricamente que el shock séptico ocurre en diferentes fases. En la primera fase hay una hipovolemia causada principalmente por pérdidas relativas de volumen, debidas al aumento de la capacitancia venosa y la disminución del volumen estresado que determina el retorno venoso[43]. También influyen en la hipovolemia las pérdidas absolutas de volumen debidas a fiebre, disminución de la ingesta, sangrado, pérdidas gastrointestinales, etc. La segunda fase es la hiperdinámica de la sepsis y la tercera, disfunción cardiaca que conduce a disfunción multiorgánica[44], aunque la cardiomiopatía asociada a sepsis se puede adelantar y estar presente desde el inicio[45].

Estas fases pueden ser intercambiables, siempre caracterizadas por ser un problema principalmente de carácter distributivo. La fase temprana hiperdinámica se caracteriza por alto gasto cardiaco, bajas resistencias periféricas e hipovolemia relativa. Después hay una fase hipodinámica con bajo gasto, pobre perfusión distal y disfunción multiorgánica[46].

Clásicamente, la evaluación macrohemodinámica se ha llevado a cabo mediante cateterización de la arteria pulmonar. Sin embargo, el empleo de la ecocardiografía ha mejorado sustancialmente esta evaluación dirigiéndola hacia un mayor dinamismo[47]. Además de la evaluación de la fracción de eyección (FE) en la ecocardiografía, se podría incluir otros parámetros de cara a titular la fluidoterapia, de soporte vasoactivo o inotrópico[48]. Se propone que estos sean, además de la FE del ventrículo izquierdo (VI), el área del VI, el VTI aórtico (integral velocidad-tiempo del flujo transaórtico), la colapsabilidad de la vena cava inferior, el área de los ventrículos izquierdo y derecho al final de la diástole y evaluación de la función diastólica del VI mediante el estudio de las ondas E', e' y S. Estos, junto con parámetros clínicos como la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica y diastólica y la dosis de catecolaminas, pueden diferenciar 5 fenotipos cardiovasculares macrohemodinámicos en el *shock* séptico: pacientes con resucitación óptima, pacientes con disfunción del VI, pacientes hipercinéticos, pacientes con disfunción del ventrículo derecho y pacientes con hipovolemia persitente[49,50]. Esta aproximación diagnóstica con ecocardiografía desde el inicio del soporte al paciente séptico se ha evaluado como la opción macrohemodinámica de futuro[51]. Una de las líneas actuales de investigación es la restricción de la resucitación con fluidos en favor del uso precoz de catecolaminas[52], por lo que la evaluación mediante estos 5 fenotipos puede ayudar en la categorización de los pacientes y en estudios que conduzcan a una mejora de los desenlaces clínicos. No solo el exceso de fluidos genera resultados adversos[53], sino que la administración muy precoz de vasoconstrictores no indicados puede conducir a una hipoperfusión tisular secundaria a vasoconstricción excesiva[54]. Por otra parte, la congestión venosa induce alteraciones en los patrones de flujo venoso en los órganos abdominales, y se puede evaluar a pie de cama mediante imagen por ecografía Doppler. Estas alteraciones se han asociado de manera consistente con la disfunción orgánica congestiva y desenlaces clínicos adversos[55]. En conjunto, la ecocardiografía y Doppler del sistema venoso podrían ser de utilidad para establecer un límite a la administración de fluidos en la reanimación inicial y en etapas posteriores durante el tratamiento hemodinámico de la sepsis. Sin embargo, incluso con la ecografía, la disfunción endotelial y el aumento de la permeabilidad vascular suponen un reto importante, debido a que la vida media de los fluidos administrados disminuye considerablemente y las alteraciones macrocirculatorias valoradas por ecografía podrían ser transitorias durante todo el proceso que implica la reanimación hemodinámica en sepsis.

De la miocardiopatía asociada a sepsis, se puede destacar algunas definiciones. La disfunción sistólica se ha definido en términos de FE. Sin embargo, este parámetro requiere de evaluación dinámica antes de establecer el diagnóstico. Tras un adecuado volumen de resucitación en sobrevivientes de *shock* séptico, se observa un aumento del gasto cardiaco y el diámetro telediastólico del VI (DTDVI) y disminución de la FE paradójicamente en comparación con los no supervivientes, en los que se observan bajos DTDVI y altas FE por resucitación inadecuada y/o sobreestimulación adrenérgica. La dilatación ventricular y la disminución de la FE corresponden a mecanismos de protección ventricular al estrés[56].

La disfunción diastólica se caracteriza por un deterioro de la relajación y la distensibilidad del VI[57]. El estudio de la función diastólica se realiza mediante diversas técnicas de evaluación del llenado ventricular a través de Doppler transmitral, así como el grado de relajación a través del análisis del movimiento por Doppler tisular a nivel del anillo mitral lateral y medial[58]. La existencia de disfunción diastólica en pacientes con *shock* séptico se asocia con peor pronóstico[59] y la aparición de hipertensión pulmonar en pacientes con neumonía y síndrome de distrés respiratorio

agudo. La disfunción diastólica es favorecida por el edema miocárdico, consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar y la extravasación proteica tisular, lo cual altera la distensibilidad cardiaca[60].

La influencia de factores biológicos es fundamental en la fisiopatología de la disfunción ventricular, y se relacionan con la exposición del miocito a múltiples productos de diversa índole, producidos durante el proceso inflamatorio y daño celular (DAMP). A su vez, los procesos inflamatorios relacionados con agentes infecciosos pueden potenciar este fenómeno por medio de la producción de PAMP, como son el LPS, el ácido lipoteichoico, la flagelina y el ADN bacteriano, el manano en hongos y ARN viral de cadena simple o doble[61,62].

Alteraciones microcirculatorias en la sepsis

La microcirculación es la zona terminal del tejido vascular cuyo diámetro es < 100 µm. Las arteriolas, las venas poscapilares, capilares, vénulas, se encargan de la transferencia de oxígeno, la regulación del intercambio de solutos, el transporte hormonal y la transferencia de nutrientes. Las alteraciones en este sistema inducidas por la sepsis corresponden a una disminución en la densidad capilar y una alteración en la perfusión de la microvasculatura. Están implicadas la disfunción endotelial, la comunicación celular y la adhesividad intercelular.

La resucitación del *shock* séptico se ha basado convencionalmente en corregir las alteraciones de la macrocirculación a través de variables como la respuesta a la infusión de cristaloides[63] o el soporte vasoactivo[64]. Sin embargo, existe evidencia experimental y clínica que relaciona el deterioro de la microcirculación con la disfunción orgánica y la mortalidad[65]. En paralelo a las alteraciones macrocirculatorias, que han sido objeto de estudio en el concepto *"early goal-directed therapy"*[66], existen alteraciones microcirculatorias que afectan a la perfusión y están relacionadas con el desarrollo de disfunción multiorgánica y mortalidad. De la misma manera que en el *shock* distributivo de origen séptico, estas alteraciones se han descrito en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a *shock* cardiogénico[67,68], hemorrágico[69] y cirugía mayor[70] (clásicamente, la cirugía cardiaca)[71].

Los modelos experimentales han mostrado que las alteraciones que la sepsis ocasiona en el sistema microvascular son la disminución de la capilaridad y su densidad[72] y la variabilidad en la perfusión[73]. Estos modelos se han estudiado en diferentes situaciones mediante la administración de endotoxina y el efecto se ha evaluado en diferentes tejidos como la piel[74], la lengua, el tejido esplácnico[75], el hígado o incluso tejido cerebral[76].

Debido a que la alteración en la microcirculación es principalmente adaptativa, es importante investigar cómo la sepsis puede llegar a producir estos cambios. En condiciones experimentales, se ha demostrado que la hipoxia tisular, definida por presión parcial de oxígeno disminuida en presencia de reacciones con actividad *redox,* produce hipoperfusión en el tejido. La dirección de esta reacción es en este sentido y no al revés, en tanto que lo primario es la hipoxia, no la hipoperfusión[77]. En estudios realizados en la microcirculación sublingual, se ha demostrado que una mejoría de la hipoxia tisular conduce a una mejoría de la perfusión[78,79]. Es fácil asumir, entonces, que la mejor oxigenación está relacionada con la mejoría en la microcirculación y esta, a su vez, con la supervivencia[80].

La adaptación del tejido microvascular de sujetos sanos se produce principalmente por 2 mecanismos: la acción del sistema simpático perivascular y la célula endotelial[81]. Además, los hematíes[82] pueden llegar a funcionar como sensores intravasculares, de tal forma que la disminución de la concentración de la saturación de oxígeno induce liberación de NO y la consiguiente dilatación capilar. En la sepsis, los mecanismos implicados en la microcirculación, más allá de la disfunción endotelial, son el desequilibrio de la homeostasis entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, y la alteración de glucocáliz. Tyml et al.[83] lo han demostrado simulando un síndrome de reperfusión en modelos experimentales. Estos estudios también se han llevado a cabo en pacientes sépticos, y la presencia de disfunción endotelial se ha relacionado con la gravedad de la disfunción orgánica[84] y los desenlaces clínicos[85].

En la sepsis, la interacción entre la superficie endotelial y las células circulantes también se encuentra alterada. El grosor del glucocáliz está profundamente alterado, así como sus propiedades reguladoras para la interacción celular que libera sustancias necesarias para el metabolismo[86,87]. La activación de la coagulación también altera la homeostasis capilar y la difusión[88] del oxígeno entre los tejidos. Finalmente, la adhesión celular a este tejido dañado hace un papel importante. El fenómeno de *rolling,* tanto de leucocitos como de plaquetas, se encuentra aumentado en el paciente séptico, lo que potencia aún más la cascada inflamatoria. Además, el principal actor de la oxigenación tisular, el hematíe, se deforma por las alteraciones en la pared endotelial[89], con lo cual disminuye la efectividad de esta célula para la secreción tanto de NO como de oxígeno. Esto prolonga el desajuste entre perfusión y oxigenación[90].

Coherencia hemodinámica

En este sentido, Ince et al. proponen cómo optimizar el volumen de fluido para maximizar la capacidad de la microcirculación para transportar oxígeno a los tejidos. El concepto de "coherencia hemodinámica" se refiere a que el tratamiento general habitual para el *shock* se basa en mejorar el flujo capilar[72,91]. Sin embargo, a pesar de un flujo capilar normal, el transporte puede ser ineficaz por la existencia de alteraciones de la difusión de nutrientes y oxígeno. Los tipos de pérdida de coherencia hemodinámica se clasifican en 4 grupos (figura 3): heterogeneidad en la permeabilidad capilar dentro del mismo tejido, hemodilución que incrementa la dificultad para la difusión de sustancias, aumento de resistencias vasculares inducidas u obstrucción al flujo de retorno venoso, y edema tisular secundario al aumento de permeabilidad capilar con difusión de sustratos afectada.

El objetivo del tratamiento debe ser restablecer la coherencia hemodinámica. Por lo tanto, los futuros estudios deben tener este aspecto como objetivo, centrándose en los efectos fisiopatológicos en la microcirculación. Una estrategia basada en la administración de agentes vasopresores e inotrópicos, y transfusión de hemoderivados, no tendrá el mejor resultado si no se logra mejorar y mantener el flujo en el territorio microvascular[92]. Este aspecto se ha demos-

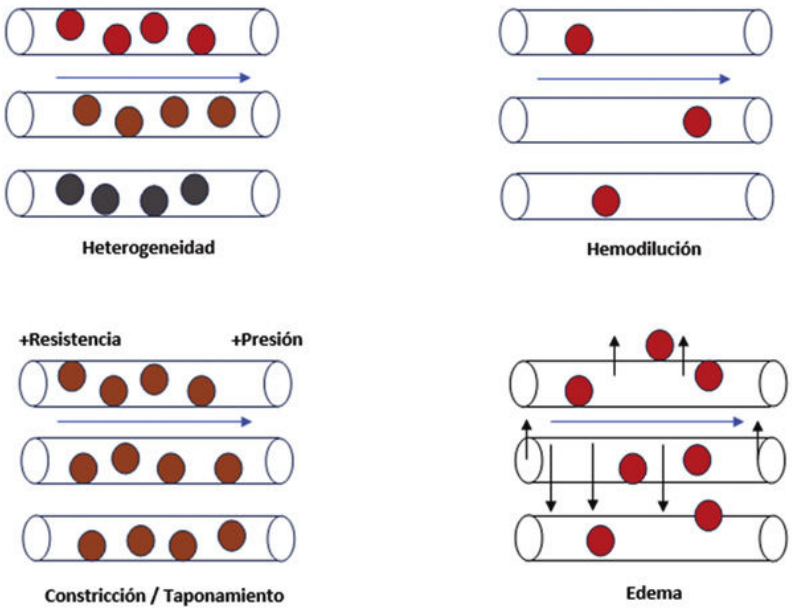

Figura 3 Alteraciones de la microcirculación asociadas con la pérdida de la coherencia hemodinámica. Las alteraciones que conllevan la pérdida de la coherencia hemodinámica conducen a hipoxia tisular. Heterogeneidad capilar: la presencia de capilares permeables al lado de otros obturados resulta en una oxigenación heterogénea del tejido. Hemodilución: la resucitación lleva a la hemodilución, y ello hace que haya menor proporción de hematíes, por lo que hay menor proporción de transporte de oxígeno. Constricción/taponamiento: las sustancias inflamatorias alteran la regulación del tono vascular, que altera el flujo capilar y, por ende, genera anormalidades de la presión hidrostática y oncótica que conllevan una alteración en la difusión del oxígeno tisular. Edema: secundario a una situación de fuga capilar, acaba por empeorar el transporte de oxígeno por alteración de la correcta circulación del hematíe.

trado en ensayos clínicos[93]. Dubin et al. demostraron que el aumento de la presión arterial media por encima de 65 mmHg con dosis crecientes de noradrenalina puede mejorar el gasto cardiaco, la presión pulmonar, las resistencias vasculares sistémicas y los diversos parámetros macrohemodinámicos. Sin embargo, esto no es capaz de mejorar la perfusión microvascular e incluso puede ser perjudicial[94], lo cual lo convierte en un factor pronóstico[95]. El reclutamiento de la microcirculación se relaciona con la mejoría de la función orgánica[96].

En los últimos años, la atención a la respuesta microvascular se ha centrado en las intervenciones farmacológicas, con la esperanza de encontrar tratamientos capaces de restaurar el flujo microcirculatorio. La selección adecuada de los pacientes para este tipo de intervenciones es fundamental. A pie de cama, las alteraciones como la piel moteada, el tiempo de llenado capilar prolongado o el gradiente de temperatura de central a periférica son manifestaciones clínicas frecuentes de la alteración en la microcirculación[97]. Estos parámetros se correlacionan con la gravedad de la disfunción orgánica y predicen la mortalidad. También pueden constituir una guía de tratamiento. El relleno capilar se puede utilizar para guiar la resucitación[98].

Hay autores que incluso promulgan dejar de lado los objetivos macrohemodinámicos para centrarse en la microcirculación[99]. Estudios experimentales muestran que las terapias vasodilatadoras pueden ser útiles en el tratamiento de las alteraciones de la microcirculación[100]. En pacientes con *shock* séptico, De Backer et al.[80] demostraron como la administración tópica de acetilcolina, un agente vasodilatador endotelial, restaura la microcirculación sublingual, lo que indica un posible beneficio de las terapias vasodilatadoras. Estos hallazgos apuntan a que el fenómeno de vasoconstricción inapropiada puede ser perjudicial y constituir una nueva diana terapéutica[101]. El efecto vasodilatador de la dobutamina puede resultar de utilidad como medida para reclutar la microcirculación[102]. También se han obtenido resultados prometedores con análogos de la prostaciclina[103,104], que son potentes vasodilatadores arteriolares que pueden cumplir el criterio de actuar predominantemente en la red precapilar. Sin embargo, también hay datos contradictorios. En un ensayo aleatorizado, la administración de nitroglicerina en *shock* séptico no obtuvo beneficio[105].

Existen diversas estrategias para seleccionar a los pacientes candidatos a estos tratamientos, así como para monitorizar la respuesta a estos[106]. Por una parte, la exploración clínica (moteado en piel, gradiente de temperatura) tiene la ventaja de que no requiere tecnología y es rápidamente aplicable. Sin embargo, depende del observador y se limita a la observación de la piel. La videomicroscopia, que valora tanto el flujo microvascular como la densidad capilar y la heterogeneidad de la perfusión, es actualmente el patrón de referencia para el diagnóstico. Se aplica a pie de cama, aunque requiere experiencia previa y los resultados no están disponibles inmediatamente[107]. La microcirculación también se puede evaluar de manera indirecta. La medición de la presión parcial de dióxido de carbono tisular (mediante capnometría sublingual o gástrica) informa sobre el estado metabólico y se puede aplicar a la cabecera del paciente, aunque es una técnica compleja. La prueba de oclusión de una extremidad permite, mediante electrodos transcutáneos, medir la presión parcial de oxígeno. Sin embargo, al ser una medida derivada de la microvasculatura, puede tener resultados dispares al evaluar diferentes territorios con

heterogeneidad de flujo. La espectroscopia infrarroja, que mide la saturación tisular de oxígeno en músculo esquelético, se puede aplicar también midiendo la respuesta a la oclusión vascular. Aunque es una medida cuantitativa, los resultados están sujetos a la heterogeneidad.

La selección de pacientes con una microcirculación profundamente alterada que no responda al tratamiento convencional es crucial[108]. Adecuar los tratamientos a los pacientes específicos es una estrategia obligatoria y personalizada centrada en la microcirculación. Las medidas de reanimación mayoritariamente se han orientado a la circulación sistémica. En el futuro, las investigaciones deben responder a la pregunta de si las estrategias destinadas a reclutar la microcirculación pueden mejorar los desenlaces clínicos.

Inmunoparálisis

Históricamente se ha hipotetizado que la fase temprana e hiperinflamatoria de la sepsis se sigue de una fase compensatoria con función antiinflamatoria que limita el daño tisular[109]. Los avances en el tratamiento de la sepsis han permitido acortar la duración del curso clínico, por lo que la fase compensatoria se observa con menos frecuencia. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con necesidades de ventilación mecánica o fármacos vasoactivos a mediano plazo. Este estadio corresponde al proceso fisiopatológico conocido como inmunoparálisis, que se explica por la senescencia del sistema inmunitario.

La inmunoparálisis es el resultado del desequilibrio entre la respuesta innata y la adaptativa. Los intervinientes en este proceso son las células del sistema monocito-macrófago, el sistema mayor de histocompatilidad (HLA)-DR-II, las CPA en su conjunto e incluso los linfocitos T[110]. En los pacientes sépticos existe una regulación a la baja en la transcripción de la expresión de HLA-DR, sobre todo en los monocitos, que se ha asociado con la gravedad del curso clínico en la sepsis, la disfunción orgánica y el pronóstico. El factor clave en esto último es la vulnerabilidad a contraer infecciones secundarias o nosocomiales[111].

La inmunoparálisis se puede identificar mediante el estudio de la expresión de HLA-DR en el monocito (mHLA-DR). Diversos estudios lo relacionan con una mayor mortalidad a corto y largo plazo en el *shock* séptico[112]. El HLA-DR no solo sirve como marcador, sino como guía para futuros tratamientos basados en la restauración del funcionamiento del sistema inmunológico[113]. La expresión reducida del HLA-DR en monocitos, que se define con un valor de HLA-DR < 30%, se ha propuesto como marcador diagnóstico de inmunoparálisis en pacientes críticos[114]. También es un criterio diagnóstico una respuesta < 200 pg/ml de TNFα inducida por lipopolisacárido (LPS) durante más de 5 días[115].

Se están estudiando diversos agentes adyuvantes para los pacientes que se encuentran en un estado de inmunoparálisis. Entre ellos, el factor estimulador de monocitos/macrófagos (GM-CSF), IFNγ, *anti-programmed death-ligand 1* (anti PDL-1) e IL-7. En un ensayo clínico, la reducción en la expresión de mHLA-DR se ha empleado para diferenciar a los pacientes a los que se administra GM-CSF. En este estudio, la intervención ha resultado en la restauración de la función inmunológica monocítica y el acortamiento de los tiempos de ventilación mecánica y estancia hospitalaria de pacientes con *shock* séptico[116]. Respecto al elemento PD-1, se expresa en las células T activadas, las células NK y las células B[117]. Su ligando (PD-L1) se expresa ampliamente en células hematopoyéticas y no hematopoyéticas[118]. La expresión de PD-1 en las células T y las células del sistema monocito-macrófago se ha visto aumentada en pacientes con *shock* séptico.

La vía PD-1/PD-L1 podría desempeñar un papel importante en la inmunosupresión inducida por sepsis[119]. También inhibe la activación, la tolerancia y la función de las células T. Andriani et al.[120] mostraron que los defectos en la función inmunitaria de los pacientes con sepsis están asociados con una expresión aumentada de PD-1 o PD-L1 y pueden restaurarse mediante el tratamiento con anticuerpos dirigidos contra PD-1 o PD-L1.

Conclusiones

La fisiopatología de la sepsis es compleja y tremendamente heterogénea. Factores propios del microorganismo causal, del foco de infección y del huésped generan diferentes fenotipos con diferentes grados de activación de los sistemas de la inflamación, la coagulación y el endotelio. En los últimos 40 años se han producido enormes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, y la endotoxina se ha reconocido como la molécula principal que desencadena la respuesta inflamatoria en la sepsis causada por Gram-negativos. Sin embargo, todavía no existen tratamientos que modifiquen estos cambios fisiopatológicos y se traduzcan en una mejora de la morbimortalidad de los pacientes sépticos. Las alteraciones hemodinámicas en la macrocirculación son esenciales durante el tratamiento de la sepsis a pie de cama. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto el foco en las alteraciones de la microcirculación y la resucitación con fluidos utilizando medios prácticos, como por ejemplo la ecografía, siempre tomando en cuenta objetivos basados en restaurar la pérdida de la "coherencia hemodinámica". La heterogeneidad de la sepsis hace necesaria una mejor selección de pacientes en futuros ensayos clínicos, con base en los diferentes fenotipos, lo que probablemente facilitará el hallazgo de beneficios de estos esperados tratamientos.

Financiación

No fue necesaria financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses en la realización de este trabajo.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Resucitación del paciente con sepsis y *shock* séptico», que cuenta con el patrocinio de AOP HEALTH IBERIA.

Bibliografía

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
2. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:826-837.
3. Bauzá-Martinez J, Aletti F, Pinto BB, Ribas V, Odena MA, Díaz R, et al. Proteolysis in septic shock patients: plasma peptidomic patterns are associated with mortality. *Br J Anaesth*. 2018;121:1065-1074.
4. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39:517-528.
5. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e422-e436.
6. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14:R237.
7. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22:82-87.
8. Lorente-Sorolla C, Garcia-Gomez A, Català-Moll F, Toledano V, Ciudad L, Avendaño-Ortiz J, et al. Inflammatory cytokines and organ dysfunction associate with the aberrant DNA methylome of monocytes in sepsis. *Genome Med*. 2019;11:66.
9. Manthous CA, Hall JB, Samsel RW. Endotoxin in human disease. Part 2: Biologic effects and clinical evaluations of anti-endotoxin therapies. *Chest*. 1993;104:1872-1881.
10. Stephens R, Mythen M. Endotoxin immunization. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S129-36.
11. Zanoni I, Ostuni R, Marek LR, Barresi S, Barbalat R, Barton GM, et al. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of Toll-like receptor 4. *Cell*. 2011;147:868-880.
12. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-891.
13. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:507539.
14. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
15. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41:820-832.
16. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis — a prospective, observational study. *BMC Immunol*. 2013;14:8.
17. Cox LE, Walstein K, Völlger L, Reuner F, Bick A, Dötsch A, et al. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthesiol*. 2020;20:15.
18. Camicia G, Pozner R, de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock*. 2014;42:286-294.
19. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Hérault O, et al. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of patients with sepsis to predict clinical worsening. *Chest*. 2018;154:617-627.
20. Denk S, Taylor RP, Wiegner R, Cook EM, Lindorfer MA, Pfeiffer K, et al. Complement C5a-induced changes in neutrophil morphology during inflammation. *Scand J Immunol*. 2017;86:143-155.
21. Cabrera-Perez J, Condotta SA, James BR, Kashem SW, Brincks EL, Rai D, et al. Alterations in antigen-specific naive CD4 T cell precursors after sepsis impairs their responsiveness to pathogen challenge. *J Immunol*. 2015;194:1609-1620.
22. Martin-Loeches I, Muriel-Bombín A, Ferrer R, Artigas A, Sole-Violan J, Lorente L, et al. The protective association of endogenous immunoglobulins against sepsis mortality is restricted to patients with moderate organ failure. *Ann Intensive Care*. 2017;7:44.
23. Deutschman CS, Hellman J, Ferrer Roca R, De Backer D, Coopersmith CM. The Surviving Sepsis Campaign: Basic/Translational Science Research Priorities. *Crit Care Med*. 2020;48:1217-1232.
24. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herreras JI, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect*. 2016;72:525-536.
25. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133:906-918.
26. van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014;112:640-648.
27. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327-1330.
28. Prentice CR. Acquired coagulation disorders. *Clin Haematol*. 1985;14:413-442.
29. Warkentin TE. Microvascular thrombosis and ischaemic limb losses in critically ill patients. *Hamostaseologie*. 2019;39:6-19.
30. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017;7:117.
31. Østerud B, Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27:605-617.
32. Lupu F, Keshari RS, Lambris JD, Coggeshall KM. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 1:S28-S31.
33. Iba T, Miki T, Hashiguchi N, Tabe Y, Nagaoka I. Is the neutrophil a 'prima donna' in the procoagulant process during sepsis? *Crit Care*. 2014;18:230.
34. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res*. 2012;129:290-295.
35. Lorente L, Martín MM, Solé-Violán J, Blanquer J, Labarta L, Díaz C, et al. Association of sepsis-related mortality with early increase of TIMP-1/MMP-9 ratio. *PLoS One*. 2014;9(4):e94318.
36. Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, Kohler HP, Wuillemin WA. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res*. 2006;118:205-212.
37. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:1853-1859.
38. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. *Int J Hematol*. 2012;95:333-345.
39. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16:231-241.
40. López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res*. 1999;94:95-101.
41. Bermejo-Martin JF, Martín-Fernandez M, López-Mestanza C, Duque P, Almansa R. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J Clin Med*. 2018;7(11).
42. Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:240-246.

43. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care*. 2016;20:271.
44. Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ. Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1981;23:279-298.
45. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100:483-490.
46. Wilson RF, Chiscano AD, Quadros E, Tarver M. Some observations on 132 patients with septic shock. *Anesth Analg*. 1967;46:751-763.
47. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, Lobo S, et al. Alternatives to the Swan-Ganz catheter. *Intensive Care Med*. 2018;44:730-741.
48. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, Darmon M, Jakob SM, Pettilä V, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med*. 2018;44:791-798.
49. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45:657-667.
50. Daulasim A, Vieillard-Baron A, Geri G. Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:290-297.
51. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving Sepsis Campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2018;46:1334-1356.
52. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:2070-2078.
53. Perner A, Vieillard-Baron A, Bakker J. Fluid resuscitation in ICU patients: quo vadis? *Intensive Care Med*. 2015;41:1667-1669.
54. Murakawa K, Kobayashi A. Effects of vasopressors on renal tissue gas tensions during hemorrhagic shock in dogs. *Crit Care Med*. 1988;16:789-792.
55. Argaiz ER. VExUS Nexus: bedside assessment of venous congestion. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28:252-261.
56. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2:380-386.
57. Suárez JC, López P, Mancebo J, Zapata L. Diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Med Intensiva*. 2016;40:499-510.
58. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314.
59. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41:1004-1013.
60. Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med*. 2006;34:127-133.
61. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783-801.
62. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016;4:22.
63. Mesquida J, Gruartmoner G, Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: a review. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:237-243.
64. García-de-Acilu M, Mesquida J, Gruartmoner G, Ferrer R. Hemodynamic support in septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34:99-106.
65. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:791-799.
66. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-1377.
67. Jung C, Ferrari M, Rödiger C, Fritzenwanger M, Goebel B, Lauten A, et al. Evaluation of the sublingual microcirculation in cardiogenic shock. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42:141-148.
68. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2004;147:91-99.
69. Dubin A, Pozo MO, Ferrara G, Murias G, Martins E, Canullán C, et al. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2009;35:556-564.
70. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med*. 2009;35:671-677.
71. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1396-1403.
72. Edul VS, Ince C, Navarro N, Previgliano L, Risso-Vazquez A, Rubatto PN, et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care*. 2014;4:39.
73. Secor D, Li F, Ellis CG, Sharpe MD, Gross PL, Wilson JX, et al. Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med*. 2010;36:1928-1934.
74. Masip J, Mesquida J, Luengo C, Gili G, Gomà G, Ferrer R, et al. Near-infrared spectroscopy StO2 monitoring to assess the therapeutic effect of drotrecogin alfa (activated) on microcirculation in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3:30.
75. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res*. 1996;61:190-196.
76. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, et al. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care*. 2010;14:R140.
77. Bateman RM, Tokunaga C, Kareco T, Dorscheid DR, Walley KR. Myocardial hypoxia-inducible HIF-1alpha, VEGF, and GLUT1 gene expression is associated with microvascular and ICAM-1 heterogeneity during endotoxemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H448-56.
78. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1825-1831.
79. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34:2210-2217.
80. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:98-104.
81. Hungerford JE, Sessa WC, Segal SS. Vasomotor control in arterioles of the mouse cremaster muscle. *FASEB J*. 2000;14:197-207.
82. Dietrich HH, Ellsworth ML, Sprague RS, Dacey RG, Jr. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H1294-H1298.

83. Tyml K, Wang X, Lidington D, Ouellette Y. Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H1397-H1406.
84. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1065-H1071.
85. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO_2 in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1549-1556.
86. Cabrales P, Vázquez BY, Tsai AG, Intaglietta M. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102:2251-2259.
87. Marechal X, Favory R, Joulin O, Montaigne D, Hassoun S, Decoster B, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock*. 2008;29:572-576.
88. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:150-154.
89. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29:1052-1061.
90. Eichelbrönner O, Sielenkämper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med*. 2000;28:1865-1870.
91. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3:S8.
92. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996;14:218-225.
93. Vincent JL, Privalle CT, Singer M, Lorente JA, Boehm E, Meier-Hellmann A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled phase III study of pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene in distributive shock (PHOENIX). *Crit Care Med*. 2015;43:57-64.
94. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care*. 2009;13:R92.
95. Top AP, Ince C, de Meij N, van Dijk M, Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 2011;39:8-13.
96. Bateman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4:S27-32.
97. Hariri G, Joffre J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand JR, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9:37.
98. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:654-664.
99. Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care*. 2013;17:326.
100. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, et al. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circ Res*. 2016;118:157-172.
101. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med*. 2006;34:1752-1757.
102. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:27.
103. Dépret F, Sitbon A, Soussi S, De Tymowski C, Blet A, Fratani A, et al. Intravenous iloprost to recruit the microcirculation in septic shock patients? *Intensive Care Med*. 2018;44:121-122.
104. Johannes T, Ince C, Klingel K, Unertl KE, Mik EG. Iloprost preserves renal oxygenation and restores kidney function in endotoxemia-related acute renal failure in the rat. *Crit Care Med*. 2009;37:1423-1432.
105. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med*. 2010;38:93-100.
106. Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C. Microcirculatory monitoring in septic patients: Where do we stand? *Med Intensiva*. 2017;41:44-52.
107. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11:R101.
108. Valeanu L, Bubenek-Turconi SI, Ginghina C, Balan C. Hemodynamic *Monitoring in Sepsis-A Conceptual Framework of Macro- and Microcirculatory Alterations. Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9).
109. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*. 1996;24:1125-1128.
110. Le Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, Guilloux V, Tribut O, Arvieux C, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1144-1151.
111. Cajander S, Bäckman A, Tina E, Strålin K, Söderquist B, Källman J. Preliminary results in quantitation of HLA-DRA by real-time PCR: a promising approach to identify immunosuppression in sepsis. *Crit Care*. 2013;17:R223.
112. Cazalis MA, Friggeri A, Cavé L, Demaret J, Barbalat V, Cerrato E, et al. Decreased HLA-DR antigen-associated invariant chain (CD74) mRNA expression predicts mortality after septic shock. *Crit Care*. 2013;17:R287.
113. Spinetti T, Hirzel C, Fux M, Walti LN, Schober P, Stueber F, et al. Reduced monocytic human leukocyte antigen-DR expression indicates immunosuppression in critically ill COVID-19 patients. *Anesth Analg*. 2020;131:993-999.
114. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schüttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med*. 2002;30:1015-1023.
115. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med*. 1997;3:678-681.
116. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:640-648.
117. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*. 1996;8:765-772.
118. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007;8:239-245.
119. Zhang Y, Li J, Lou J, Zhou Y, Bo L, Zhu J, et al. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients. *Crit Care*. 2011;15:R70.
120. Patera AC, Drewry AM, Chang K, Beiter ER, Osborne D, Hotchkiss RS. Frontline science: defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *J Leukoc Biol*. 2016;100:1239-1254.